

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **11-246399**

(43)Date of publication of application : **14.09.1999**

(51)Int.Cl.

A61K 31/12
A23L 1/30
// A61K 35/78

(21)Application number : **10-051021** (71)Applicant : **LION CORP**

(22)Date of filing : **03.03.1998** (72)Inventor : **SOMEYA KEITA**
MIYAZAWA HARUO
ASAI AKIRA

(54) **LIPID METABOLISM IMPROVING COMPOSITION**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition harmless to human body and having triglyceride lowering action by including a curcumin as an active ingredient.

SOLUTION: This composition is obtained by including one or more selected from a curcumin [e.g. 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione] and its derivative {e.g. demethoxycurcumin [4-hydroxy-cinnamoyl-(4-hydroxy-3-methoxy-cinnamoyl)methane]} as an active ingredient. The composition, when to be used as a pharmaceutical, can be administered by oral administration, intravenous injection, hypodermic injection or the like using a curcumin or its derivative, as necessary, combinedly with another lipid metabolism improving composition and the daily adult dose is preferably 1-30 mg/kg-body weight. The composition can be prepared as soft capsules, tablets, granuled or the like.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision of
rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to a safe lipid metabolism improvement constituent also to the body which has a triglyceride fall operation.

[0002]

[Description of the Prior Art] Conventionally, the content concentration rise in the blood of the lipids represented by a triglyceride and cholesterol and an organ is considered to be the risk factor of adult disease induction, such as arteriosclerosis and a fatty liver.

[0003] As a hyperlipemic drug in the former, although pro bus TACHIN, a KUROHIBU rate, nicomol, dextran sulfate, tocopherol nicotinate, etc. are known, it is the present condition which is hard to be called what each fully satisfies in respect of these side effects that it has, and effectiveness, for example.

[0004] On the other hand, a curcumine and its derivative are contained in the flora of the tropical area represented by the turmeric (*Curcuma longa* L.) which is the Zingiberaceae perennial, and a subtropical system. Although it is used as medical use especially in the Asian area and a cholagogic operation (choleretic action), built-in (liver, pancreas) functional potentiation, anti-inflammatory activity, the hemostatic action, and the stomachic operation are known as the pharmacological action, relation between the drug effect and each drug effect component is not yet completely clarified, except that a turmeric is used as a coloring agent for edible speiss, edible, and garments until now.

[0005] On the other hand, although it is known by the publication-number No. 149628 [seven to] official report that alpha-curcumene (C₁₅H₂₂) of the *Curcuma xanthorrhiza* (*Curcuma xanthorrhiza*) origin which is the Zingiberaceae perennial has a triglyceride fall operation, in the chemical structure, curcumines (C₂₁H₂₀O₆) differ clearly. Moreover, as a physiological function which the curcumine known until now has, although there is a report [Internat.J.Vit.Nutr.Res., Vol.61, p364 (1991)] of a cholesterol fall operation other than an antioxidation operation and oncogenesis depressant action, it is not yet known that a curcumine and its derivative have a triglyceride fall operation.

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] In view of the above-mentioned conventional present condition etc., this invention tends to cancel this and aims at offering a safe lipid

metabolism improvement constituent also to the body which has a triglyceride fall operation.

[0007]

[Means for Solving the Problem] By finding out that safety is high also to the body, this invention persons succeed in obtaining the lipid metabolism improvement constituent of the above-mentioned purpose, and came to complete this invention while they had the operation whose specific component contained in the flora of the turmeric system which is the Zingiberaceae many-years **** etc. as a result of inquiring wholeheartedly that the above-mentioned technical problem etc. should be solved controls are recording of the triglyceride in liver. That is, the lipid metabolism improvement constituent of this invention is characterized by containing at least one sort chosen from a curcumine and its derivative as an active principle.

[0008]

[Embodiment of the Invention] Below, the gestalt of operation of this invention is explained in detail. The lipid metabolism improvement constituent of this invention is characterized by containing at least one sort chosen from a curcumine and its derivative as an active principle.

[0009] the curcumine used for this invention -- 1 and 7-screw - (4-hydroxy-3-methoxypheny) -- hepta--- it is -1, the 6-diene -3, and 5-dione, and demethoxycurcumin [4-hydroxy-cinnamoyl-(4-hydroxy-3-methoxy-cinnamoyl) methane], bis-demethoxycurcumin [screw-(4-hydroxy-cinnamoyl) methane], etc. are mentioned as a curcumine derivative, for example. These can use anything of chemosynthesis or the vegetable origin. For example, a curcumine and/or its derivative can be extracted from vegetation, such as a mango JISHIJA [besides the turmeric (*Curcuma longa* L.) of the Zingiberaceae perennial], arrowroot from India, zedoary, yellow zedoary, black zedoary, and GARAN girl. Although at least one sort can use the pure compound chosen from a curcumine and its derivative in this invention, it is not limited to this, and unless an impurity unsuitable as drugs and food is contained, half-purification or a crude curcumine, and/or its derivative can also be used. For example, what bis-demethoxycurcumin 5% was contained demethoxycurcumin 7%, and the curcumine could usually use this rough curcumine extract 37% of the weight (only henceforth "%"), and refined the curcumine etc. from this curcumine extract to 100% may be used for a rough curcumine extract from the above-mentioned turmeric.

[0010] As at least one sort of preparation approaches chosen from the curcumine used for this invention, and its derivative, a well-known approach is employable from the former, for example. For example, a turmeric is ground in mean particle diameter of 250-500 micrometers, an extract is obtained with a Soxhlet method or a cooling filtration process using ethanol, an acetone, and ethylene dichloride, and, specifically, subsequently, a hydrophilic solvent, the method of refining this extract using vacuum distillation and a silicic-acid column, etc. are mentioned.

[0011] The lipid metabolism improvement constituent of this invention contains one sort (independent) or two sorts or more as an active principle by making into an active principle at least one sort chosen from the curcumine mentioned above and its derivative,

namely, they can be used for it as drugs or ingesta (elegance). When using as drugs, it can use together with other lipid metabolism improvement agents the above-mentioned curcumine and its derivative, at least one selected sort, or if needed, and a medicine can be prescribed for the patient by various approaches, such as internal use, an intravenous injection, subcutaneous injection, an intramuscular injection, and rectum administration by the suppository. Moreover, since the dose is also controllable with a route of administration and a count, when it can change broadly in accordance with a symptom, for example, uses as drugs, it is desirable preferably per adult day 15microg - 300 mg/kg weight and to consider as 1mg - 30 mg/kg weight.

[0012] Furthermore, in the pharmaceutical-preparation-izing, the lipid metabolism improvement constituent of this invention can blend a suitable quantity of avirulent support with effective doses, such as the above-mentioned curcumine, and can prepare it to the pharmaceutical preparation for administration etc. using the manufacture approach of arbitration common use. When preparing to internal use, it is prepared by a soft capsule, a high capsule, a tablet, a granule, a fine grain agent, powder, an active principle self-sustaining ***** agent, liquids and solutions, suspension, etc., and it is prepared by injections, the drops, the suppository, etc. when carrying out parenteral administration.

[0013] It faces pharmaceutical-preparation-izing. As avirulent support In this case, for example, cane-sugar ester, A fatty-acid monoglyceride, propylene glycol fatty acid ester, a sorbitan fatty acid ester, Surface active agents, such as lecithin, gum arabic, gelatin, sorbitol, a tragacanth gum, Binders, such as a polyvinyl pyrrolidone, sucrose, a lactose, starch, crystalline cellulose, Mannite, light anhydrous silicic acid, ulmin acid magnesium, magnesium aluminometasilicate, Synthetic aluminum silicate, a calcium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, calcium hydrogenphosphate, Carboxymethyl-cellulose calcium, an excipient, magnesium stearate, Lubricant, such as talc and hardened oil, salt, saccharin, orange oil, glycyrrhiza extract, Corrigents, such as a citric acid, grape sugar, menthol, a eucalyptus oil, and a malic acid, An odor-masking agent, coconut oil, olive oil, sesame oil, peanut oil, soybean oil, a medium-chain-fatty-acid triglyceride, Celluloses, such as suspension, such as safflower oil and soybean phosphatide, a wetting agent, and cellulose acetate phthalate (CAP), It is prepared by the approach of common use using components, such as polyvinyl derivatives, such as carbohydrate derivatives, such as a saccharide, a methyl-acrylate methacrylic acid copolymer, and dibasic-acid monoester, other coat formation agents, and a coating assistant, and use is presented.

[0014] Moreover, although injections are also further prepared by the approach of common use, when adopting the pharmaceutical preparation of membrane application, and the approach which distilled water for injection is made to suspend or emulsify, as a suspending agent, soybean oil, peanut oil, a medium-chain-fatty-acid triglyceride, etc. can be used, and sucrose fatty acid ester, a fatty-acid monoglyceride, propylene glycol fatty acid ester, a sorbitan fatty acid ester, lecithin, etc. can be used as an emulsifier.

[0015] The curcumine used as the active principle of this invention and its derivative, or when using at least one selected sort as an eating-and-drinking article 15micro[per effective doses, i.e., an adult day, such as the above-mentioned curcumine,] g - 300 mg/kg weight -- preferably In addition to a suitable quantity of an eating-and-drinking

article raw material, and the eating-and-drinking article raw material which originally does not contain a curcumine substantially especially, processing manufacture can be carried out by the manufacture approach of a common eating-and-drinking article at the effective dose used as 1mg - 30 mg/kg weight. under the present circumstances, the class of food and especially a gestalt are limited -- not having -- for example, a drink, frozen desert, and jelly -- it can lift and can prepare to noodles, a Vienna sausage, fish sausage, etc. Especially the thing especially containing at least one sort chosen as health food of the well-balanced presentation, such as protein, amino acid, a lipid, a vitamin, and a trace element, functional food, a supplement, the food for specific insurance, etc. in the curcumine which is the active principle of this invention, and its derivative is desirable in respect of prevention of diseases, such as hyperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes mellitus, a fatty liver, and myocardial infarction, and an improvement.

[0016] Thus, the lipid metabolism improvement constituent of this invention constituted promotes lipid metabolism by activity enhancement of beta-oxidation promotion system enzyme of a lipid, and it excels in the lipid metabolism improvement effect to which the triglyceride in an organ is made to fall (the example of a trial etc. explains this point further). Moreover, since the curcumine contained as an active principle and its derivative, or at least one selected sort is a component conventionally contained in the turmeric to which edible etc. is carried out as food or a crude drug, it is satisfactory also especially in respect of safety, and does not have worries about a side effect.

Furthermore, since various food intakes and a medication method are possible for the lipid metabolism improvement constituent of this invention, it can adjust a medication method and a dose, and concomitant use with a lot of use, other lipid metabolism improvement agents, or an antilipidemic agent is also possible for it further again.

Therefore, the lipid metabolism improvement constituent of this invention is effective in prevention of diseases, such as hyperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes mellitus, a fatty liver, and myocardial infarction, and a therapy, and can be applied to an eating-and-drinking article besides drugs etc. like ****.

[0017]

[Example] Although the example of a trial and an example are given and this invention is explained still more concretely hereafter, this invention is not limited to these examples. The purification object obtained by the following process was used for the curcumine of the example of a trial, and an example. 4g of crude extracts was obtained from 100g in the Soxhlet extraction using an acetone in the end of a turmeric it ground to about 40 meshes. 2.8g of purification objects was obtained with the silicic-acid [crude extract / this] column chromatography using acetone-ethanol GURAJUENTO liquid.

[0018] [Example 1 of a trial] The ddY system male mouse of 8 weeks old by general diet (F-2, made in the Funabashi farm) for one week After habituation breeding, Synthetic diet (AIN-76) which contains soybean oil 15% is used as basic feed. An additive-free group (control group), 1% curcumine addition group (invention group), 1% red-chili-pepper hexane-extractable-material addition group (comparison group 1), and 1% rosemary hexane-extractable-material administration group (comparison group 2) were bred for one week with the administration gestalt of free intake by one groups [18]. The

liver after slaughter was extracted for the animal after a fast of 24 hours in cervical dislocation after that, and the amount of triglycerides in liver was measured for the lipid using the analysis kit of marketing after an extract according to Folch's and others approach. This result is shown in the following table 1.

[0019]

[Table 1]

試験群	投与物	トリグリセリド (mg/g)
対照群	—	39.9 ± 2.5
発明群	1%クルクミン	18.1 ± 4.0*
比較群 1	1%赤唐辛子ヘキササン抽出物	28.4 ± 7.1
比較群 2	1%ローズマリーヘキササン抽出物	28.7 ± 11.5

(*: 対照群と比較して $P < 0.05$ で有意)

[0020] (Consideration of Table 1) The thing containing 1% curcumine of the invention group used as this invention range controlled are recording of TORIGURIDO in liver of a mouse, and it became clear that the effectiveness is remarkably high as compared with the spice extract of other comparison groups 1 and 2 so that clearly from the above-mentioned table 1.

[0021] [Example 2 of a trial] Synthetic diet (AIN-93G) which contains soybean oil for SD system male rat of 8 weeks old 15% after habituation breeding by general diet (F-2, made in the Funabashi farm) for one week was used as basic feed, and the additive-free group (control group), 0.2% curcumine addition group (invention group 1), and 1% curcumine addition group (invention group 2) were bred for two weeks with the administration gestalt of free intake by one groups [six]. The liver after slaughter was extracted for the animal after a fast of 24 hours in cervical dislocation after that, and the amount of triglycerides in liver was measured like the above-mentioned example 1 of a trial. Moreover, fatty-acid-synthetase activity was measured to coincidence in the amount (NADPH-oxd) of oxidation type NADPH(s) after substrate addition, and the acyl CoA oxidase activity was measured as a beta-oxidation promotion system enzyme by converting the hydrogen-peroxide yield after substrate addition in the amount of coloring of oxidation mold leuco dichloro fluoro ESSEIN (LDCF-oxd). These results are shown in the following table 2.

[0022]

[Table 2]

試験群	投与物	トリグリセリド (mg/g)	脂肪酸合成酵素活性1)	アシルCoAオキシダーゼ2)
対照群	—	41.5 ± 8.4	10.8 ± 4.8	7.0 ± 2.0
発明群 1	0.2%クルクミン	30.7 ± 6.9*	6.4 ± 3.2	11.7 ± 3.9*
発明群 2	1%クルクミン	26.4 ± 10.2*	7.5 ± 2.8	15.2 ± 3.3*

1) nmol NADPH-oxd/min/mg 蛋白

2) nmol LDCF-oxd/min/mg 蛋白

*: 対照群と比較して $P < 0.05$ で有意

[0023] (Consideration of Table 2) The enhancing effect of the acyl CoA oxidase activity which is beta-oxidation promotion system enzyme, and the are recording depressor effect

of the triglyceride in rat liver were accepted to the thing containing 0.2% of the invention groups 1 and 2 used as this invention range and 1% of curcumine having not exerted a big change on fatty-acid-synthetase activity compared with the control group, and such effectiveness was anaclitic to curcumine addition concentration so that clearly from the above-mentioned table 2.

[0024] [examples 1-12] -- the lipid metabolism improvement constituent which contains the curcumine used for this invention below as an active principle -- carrying out -- injections, a suppository, a software capsule, Cookie, a dressing, a food additive (curcumine pharmaceutical preparation), bevel-use syrup, ice cream, a jelly candy, and a sea bream rice cracker -- it lifts and noodles and the win NASO SAGE are illustrated.

[0025] [example 1: Preparation [of injections]]

curcumine 100g stearin acid monoglyceride 100g peanut oil 200g cane-sugar glycerol stearin ester 50g ascorbic-acid stearate 20g distilled water for injection the 9530g above-mentioned presentation -- a conventional method -- injections -- preparing -- one ampul 10ml -- every -- it was filled up.

[0026]

[example 2: Preparation [of a suppository]]

Methyl salicylate 0.0350g FAMAZORU T-115 (a trade name, the Nissan chemistry company make) 2.0000g Curcumine The suppository was prepared with the conventional method by the 0.0100g above-mentioned presentation.

[0027] [Preparation of an example 3:software capsule]

Curcumine 10g corn oil 25g extract tocopherol 1g ascorbyl palmitate 5g gelatin A soft capsule and 50 pieces were prepared with the conventional method by the 52g above-mentioned presentation.

[0028] [example 4: Cookie preparation-]

A curcumine 0.1g soybean salad oil 263g sugar 225g egg 63g cow's milk 20g weak flour 425g salt Cookie was prepared with the conventional method by the 2g above-mentioned presentation.

[0029] [example 5: Dressing preparation-]

Rapeseed salad oil 65.5g vinegar 25g salt 0.6g monosodium glutamate 0.4g pepper 0.1g ** GARASHI 0.1g curcumine 0.1g onion juice 2.5g lemon juice The dressing was prepared with the conventional method by the 3.8g above-mentioned presentation.

[0030] [example 6: Food additive (curcumine pharmaceutical preparation) preparation-]

Curcumine 20g glycerine fatty acid ester 7g medium-chain-fatty-acid triglyceride 1.5g sorbitol 45g gum arabic 0.7g ethanol 6.5g water Curcumine pharmaceutical preparation was prepared with the conventional method by the 19.3g above-mentioned presentation.

[0031] [Preparation of example 7:bevel-use syrup]

Apple fruit juice 3kg fruit-sugar grape-sugar liquid sugar (75%) 30kg citric acid 0.2kgDL-malic acid 0.05kg curcumine pharmaceutical preparation (example 6) 0.2kg water [0032] which prepared bevel-use syrup with the conventional method by the 16.55kg above-mentioned presentation [example 8: Ice cream preparation-]

All fat sweetened condensed milk 12.25kg salt-free butter 7.5kg whipped cream 3kg skimmilk powder 5.5kg sugar 4kg starch syrup 12.5kg salt 0.05kg stabilizer 0.3kg

emulsifier 0.35kg banana essence 0.15kg curcumine pharmaceutical preparation (example 6) 0.1kg water Ice cream was prepared with the conventional method by the 54.3kg above-mentioned presentation.

[0033] [example 9: Preparation [of a jelly candy]]

Agar pulveratum 3kg granulated sugar 32kg starch syrup 50kg water 1000kg Orange essence 0.15kg citric acid 0.5kg curcumine pharmaceutical preparation (example 6) The jelly candy was prepared with the conventional method by the 0.1kg above-mentioned presentation.

[0034] [Preparation of an example 10:sea bream rice cracker]

Sea bream ground fish 300g shrimp ground fish 60g salt 12g white sugar 15g monosodium glutamate 10g starch 600g curcumine pharmaceutical preparation (example 6) The sea bream rice cracker was prepared with the conventional method by the 3g above-mentioned presentation.

[0035] [example 11: Lift and it is preparation [of noodles]].

Semi- strong flour 100kg salt 0.5kg saline water 0.5kg curcumine pharmaceutical preparation (example 6) 0.3kg water It lifted with the conventional method by the 30kg above-mentioned presentation, and noodles were prepared.

[0036] [example 12: Vienna sausage preparation-]

Pork 540g lard 160g iced water 300g phosphate 3g salt 16g sodium nitrite 0.05g(s)-sodium ascorbate 0.4g sodium glutamate 2g starch 40g curcumine pharmaceutical preparation (example 6) [0037] which prepared the vienna sausage with the conventional method by the 0.5g above-mentioned presentation

[Effect of the Invention] According to this invention, a safe lipid metabolism improvement constituent is offered also to the body which has the outstanding triglyceride fall operation.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The lipid metabolism improvement constituent characterized by containing at least one sort chosen from a curcumine and its derivative as an active principle.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-246399

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月14日

(51) Int.Cl.⁹

識別記号

F I

A 6 1 K 31/12

ADN

A 6 1 K 31/12

ADN

A 2 3 L 1/30

A 2 3 L 1/30

B

// A 6 1 K 35/78

A 6 1 K 35/78

C

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号

特願平10-51021

(22) 出願日

平成10年(1998) 3月3日

(71) 出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所 1丁目3番7号

(74) 上記0名の代理人 弁理士 神田 正義

(72) 発明者 染矢 慶太

東京都墨田区本所 1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 宮澤 陽夫

宮城県仙台市泉区高森 7-17-7

(72) 発明者 浅井 明

宮城県仙台市青葉区立町19-26 サンロードハイツ立町 2-105

(54) 【発明の名称】 脂質代謝改善組成物

(57) 【要約】

【課題】 トリグリセリド低下作用を有する人体に対しても安全な脂質代謝改善組成物を提供する。

【解決手段】 クルクミン及びその誘導体から選ばれた少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする脂質代謝改善組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 クルクミン及びその誘導体から選ばれた少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする脂質代謝改善組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、トリグリセリド低下作用を有する人体に対しても安全な脂質代謝改善組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】従来より、トリグリセリド、コレステロールに代表される脂質類の血中及び臓器中での含有濃度上昇は、動脈硬化や脂肪肝等の成人病誘発の危険因子と考えられている。

【0003】従来における、抗脂血薬としては、例えば、プロバスタチン、クロヒプレート、ニコモール、デキストラン硫酸、ニコチン酸トコフェロール等が知られているが、これらの有する副作用及び効果の点でいずれも十分に満足するものとは言い難いのが現状である。

【0004】一方、クルクミン及びその誘導体は、ショウガ科多年生草であるターメリック (*Curcuma longa* L.) に代表される熱帯、亜熱帯系の植物群に含まれているものである。ターメリックは、これまでに、食用のスパイス、食用、衣料用の着色剤として用いられる他、特にアジア地域において薬用として用いられており、その薬理作用としては胆汁分泌促進作用(利胆作用)、内蔵(肝臓、脾臓)機能増強作用、抗炎症作用、止血作用、健胃作用が知られているが、その薬効と個々の薬効成分との関係は未だ完全には明らかにされていないものである。

【0005】他方、特開平7-149628号公報には、ショウガ科多年生草であるクスリウコン (*Curcuma xanthorrhiza*) 由来の α -クルクメン ($C_{15}H_{22}$) がトリグリセリド低下作用を有することは知られているが、その化学構造はクルクミン ($C_{21}H_{20}O_6$) とは明らかに異なるものである。また、これまでに知られているクルクミンの有する生理作用としては、抗酸化作用、発癌抑制作用の他にコレステロール低下作用の報告 [Internat. J. Vit. Nutr. Res., Vol. 61, p364 (1991)] があるが、クルクミン及びその誘導体がトリグリセリド低下作用を有することは未だ知られていないものである。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記従来の現状等に鑑み、これを解消しようとするものであり、トリグリセリド低下作用を有する人体に対しても安全な脂質代謝改善組成物を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題等を解決すべく鋭意検討を行った結果、ショウガ科多年生草であるターメリック系の植物群等に含まれる特定成

分が肝臓中のトリグリセリドの蓄積を抑制する作用を有すると共に、人体に対しても安全性が高いことを見出すことにより、上記目的の脂質代謝改善組成物を得ることに成功し、本発明を完成するに至ったのである。すなわち、本発明の脂質代謝改善組成物は、クルクミン及びその誘導体から選ばれた少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする。

【0008】

【発明の実施の形態】以下に、本発明の実施の形態を詳しく説明する。本発明の脂質代謝改善組成物は、クルクミン及びその誘導体から選ばれた少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とするものである。

【0009】本発明に用いるクルクミンは、1, 7-ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ヘプタ-1, 6-ジエン-3, 5-ジオンであり、また、クルクミン誘導体としては、例えば、デメトキシクルクミン〔4-ヒドロキシ-シンナモイル-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-シンナモイル)メタン〕、ビスデメトキシクルクミン〔ビス-(4-ヒドロキシ-シンナモイル)メタン〕等が挙げられる。これらは化学合成又はいづれの植物由来のものでも使用することができる。例えば、ショウガ科多年生草のターメリック (*Curcuma longa* L.) のほか、マンゴーシジャ、インド産アローラート、ガジュツ、黄色ガジュツ、黒色ガジュツ、ガランガル等の植物からクルクミン及び/又はその誘導体を抽出することができる。本発明では、クルクミン及びその誘導体から選ばれた少なくとも1種は純粋な化合物を使用することができるが、これに限定されるものではなく、医薬品、食品として不適当な不純物を含有しない限り半精製、または粗製のクルクミン及び/又はその誘導体を使用することもできる。例えば、上記ターメリックからの粗クルクミン抽出物には、通常、クルクミンが37重量% (以下、単に「%」という)、デメトキシクルクミン7%、ビスデメトキシクルクミン5%が含まれ、この粗クルクミン抽出物を使用してもよく、また、このクルクミン抽出物からクルクミンなどを100%に精製したものを使用してもよい。

【0010】本発明に用いるクルクミン及びその誘導体から選ばれた少なくとも1種の調製方法としては、例えば、従来から公知の方法が採用できる。例えば、ターメリックを平均粒径250~500 μ mに粉碎をし、親水性溶媒、具体的には、エタノール、アセトン、エチレンジクロライドを用いてソックスレー法もしくは冷却ろ過法等で抽出物を得、次いで、本抽出物を減圧蒸留、ケイ酸カラムを用いて精製する方法等が挙げられる。

【0011】本発明の脂質代謝改善組成物は、上述したクルクミン及びその誘導体から選ばれた少なくとも1種を有効成分として、すなわち、1種(単独)又は2種以上を有効成分として含有するものであり、例えば、医薬品又は飲食物(品)等として用いることができる。医薬

品として用いる場合は、上記クルクミン及びその誘導体か選ばれた少なくとも1種、または必要に応じて他の脂質代謝改善剤と併用して、経口投与、静脈注射、皮下注射、筋肉注射、座剤による直腸投与等の種々の方法で投与することができる。また、その投与量も投与経路、回数によりコントロールできるので、症状にあわせて広範囲に変えることができ、例えば、医薬品として用いる場合は、成人一日当り $15\mu\text{g}\sim 300\text{mg}/\text{kg}$ 体重、好ましくは、 $1\text{mg}\sim 30\text{mg}/\text{kg}$ 体重とすることが望ましい。

【0012】更に、本発明の脂質代謝改善組成物は、その製剤化に当り、上記クルクミン等の有効量に相当量の無毒性担体を配合し、任意慣用の製造方法を用いて投与用製剤等に調製することができる。経口投与用に調製する場合は、軟カプセル、高カプセル、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、有効成分持続適開放剤、液剤、懸濁剤等に調製され、非経口投与する場合は、注射剤、点滴剤、座剤等に調製される。

【0013】この場合、製剤化するに際しては、無毒性担体として、例えば、ショ糖エステル、脂肪酸モノグリセリド、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、レシチン等の界面活性剤、アラビヤガム、ゼラチン、ソルビット、トラガカントガム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、蔗糖、乳糖、デンプン、結晶セルロース、マンニト、軽質無水ケイ酸、アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油等の滑沢剤、食塩、サッカリン、オレンジ油、カンゾウエキス、クエン酸、ブドウ糖、メントール、ユーカリ油、リンゴ酸、等の矯味剤、矯臭剤、ココナッツ油、オリーブ油、ゴマ油、落花生油、大豆油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ペニバナ油、大豆リン脂質等の懸濁剤、湿潤剤、酢酸フタル酸セルロース(CAP)などのセルロース、糖類等の炭水化物誘導体、アクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体、二塩基酸モノエステル類等のポリビニル誘導体、その他の皮膜形成剤、コーティング助剤などの成分を用いて慣用の方法で調製され、使用に供される。

【0014】また、粘膜適用の製剤、更に注射剤も慣用の方法によって調製されるが、注射用蒸留水に懸濁或いは乳化させる方法を採用する場合は、懸濁化剤として、例えば、大豆油、落花生油、中鎖脂肪酸トリグリセリド等が使用でき、また乳化剤として、例えば、ショ糖脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセリド、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、レシチン等を使用できる。

【0015】本発明の有効成分となるクルクミン及びその誘導体か選ばれた少なくとも1種を飲食品として用い

る場合は、上記クルクミン等の有効量に、すなわち、成人一日当り $15\mu\text{g}\sim 300\text{mg}/\text{kg}$ 体重、好ましくは、 $1\text{mg}\sim 30\text{mg}/\text{kg}$ 体重となる有効量に相当量の飲食品原料、特に、クルクミンを本来実質的に含有しない飲食品原料に加えて、一般の飲食品の製造方法により加工製造することができる。この際、食品の種類、形態は特に限定されず、例えば、飲料、冷菓、ゼリー、揚げ麺、ウィンナーソーセージ、魚肉ソーセージ等に調製することができる。特に、蛋白質、アミノ酸、脂質、ビタミン、微量元素等のバランスの取れた組成の健康食品、機能性食品、栄養補助食品、特定保険用食品等に本発明の有効成分であるクルクミン及びその誘導体か選ばれた少なくとも1種を含有したものは、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、脂肪肝、心筋梗塞等の疾患の予防、改善の面で特に好ましい。

【0016】このように構成される本発明の脂質代謝改善組成物は、脂質の β -酸化促進系酵素の活性増強により脂質代謝を促進し、臓器中のトリグリセリドを低下せしめる脂質代謝改善効果に優れたものである(この点に關しては更に試験例等で説明する)。また、有効成分として含有するクルクミン及びその誘導体か選ばれた少なくとも1種は、従来より、食品又は生薬として食用等されているターメリック等に含まれる成分であるので、安全性の面でも特に問題がなく、かつ、副作用の心配もない。更に、本発明の脂質代謝改善組成物は、種々の摂食、投与方法が可能であるので投与方法、投与量を調節でき、更にまた、大量の使用や、他の脂質代謝改善剤や抗脂血剤との併用も可能である。従って、本発明の脂質代謝改善組成物は、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、脂肪肝、心筋梗塞等の疾患の予防、治療に有効であり、上述の如く、医薬品の他、飲食品等にも応用することができるものとなる。

【0017】

【実施例】以下、試験例及び実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。試験例及び実施例のクルクミンは、下記製法により得た精製物を使用した。約40メッシュに粉碎したターメリック末100gからアセトンを用いたソックスレー抽出にて粗抽出物4gを得た。この粗抽出物をアセトン-エタノール・グラジュエント液を用いたケイ酸カラムクロマトグラフィーにより、精製物2.8gを得た。

【0018】〔試験例1〕8週令のddY系雄性マウスを1週間普通食(F-2、船橋農場製)で馴化飼育後、15%大豆油を含む合成飼料(AIN-76)を基本飼料とし、無添加群(対照群)、1%クルクミン添加群(発明群)、1%赤唐辛子ヘキサノ抽出物添加群(比較群1)、1%ローズマリーヘキサノ抽出物投与群(比較群2)を1群18匹で自由摂取の投与形態にて1週間飼育した。その後24時間の絶食後動物を頸椎脱臼にて屠

殺後肝臓を摘出し、Folchらの方法に準じ脂質を抽出後市販の分析キットを用いて肝臓中のトリグリセリド量を測定した。この結果を下記表1に示す。

*【0019】

【表1】

試験群	投与物	トリグリセリド(mg/g)
対照群	—	39.9±2.5
発明群	1%クルクミン	18.1±4.0*
比較群1	1%赤唐辛子ヘキササン抽出物	28.4±7.1
比較群2	1%ローズマリーヘキササン抽出物	28.7±11.5

(*:対照群と比較してP<0.05で有意)

【0020】(表1の考察)上記表1から明らかなように、本発明範囲となる発明群の1%クルクミンを含有したものは、マウスの肝臓中トリグリドの蓄積を抑制し、その効果は他の比較群1、2の香辛料抽出物と比較して著しく高いことが判明した。

【0021】〔試験例2〕8週令のSD系雄性ラットを1週間普通食(F-2、船橋農場製)で馴化飼育後、15%大豆油を含む合成飼料(AIN-93G)を基本飼料とし、無添加群(対照群)、0.2%クルクミン添加群(発明群1)、1%クルクミン添加群(発明群2)を1群6匹で自由摂取の投与形態にて2週間飼育した。そ

※の後24時間の絶食後動物を頸椎脱臼にて屠殺後肝臓を摘出し、上記試験例1と同様に肝臓中のトリグリセリド量を測定した。また、同時に脂肪酸合成酵素活性を基質添加後の酸化型NADPH量(NADPH-oxd)で測定し、β-酸化促進系酵素としてアシルCoAオキシダーゼ活性を基質添加後の過酸化水素発生量を酸化型ロイコジクロロフルオロエッセイン(LDCF-oxd)の発色量で換算することにより測定した。これらの結果を下記表2に示す。

【0022】

【表2】

試験群	投与物	トリグリセリド(mg/g)	脂肪酸合成酵素活性1)	アシルCoAオキシダーゼ2)
対照群	—	41.5±8.4	10.8±4.8	7.0±2.0
発明群1	0.2%クルクミン	30.7±6.9*	6.4±3.2	11.7±3.9*
発明群2	1%クルクミン	26.4±10.2*	7.5±2.8	15.2±3.3*

1) nmol NADPH-oxd/min/mg 蛋白

2) nmol LDCF-oxd/min/mg 蛋白

*:対照群と比較してP<0.05で有意

【0023】(表2の考察)上記表2から明らかなように、本発明範囲となる発明群1、2の0.2%、1%のクルクミンを含有したものは、対照群と較べ、脂肪酸合成酵素活性に大きな変化を及ぼさなかったのに対し、β-酸化促進系酵素であるアシルCoAオキシダーゼ活性の増強効果とラット肝臓中トリグリセリドの蓄積抑制効果が認められ、これらの効果はクルクミン添加濃度に依存的なものであった。

【0024】〔実施例1~12〕以下に、本発明に用いるクルクミンを有効成分として含有する脂質代謝改善組成物として、注射剤、座剤、ソフトカプセル、クッキー、ドレッシング、食品添加物(クルクミン製剤)、飲料

★料用シロップ、アイスクリーム、ゼリーキャンディー、銅煎餅、揚げ麺、ウインナーソーセージを例示する。

【0025】〔実施例1:注射剤の調製〕

クルクミン	100g
ステアリン酸モノグリセリド	100g
ピーナツ油	200g
ショ糖グリセリンステアリンエステル	50g
アスコルビン酸ステアレート	20g
注射用蒸留水	9530g

上記組成で常法により注射剤を調製し、1アンブル10mlずつ充填した。

【0026】

〔実施例2:座剤の調製〕

サリチル酸メチル	0.0350g
ファマゾールT-115(商品名、日産化学社製)	2.0000g
クルクミン	0.0100g

上記組成で常法により座剤を調製した。

☆ゼラチン

52g

上記組成で常法により軟カプセル、50個を調製した。

【0027】〔実施例3:ソフトカプセルの調製〕

クルクミン	10g
コーン油	25g
抽出トコフェロール	1g
アスコルビン酸パルミテート	5g

【0028】〔実施例4:クッキーの調製〕

クルクミン	0.1g
大豆サラダ油	263g
砂糖	225g

☆50

7

卵	63 g
牛乳	20 g
薄力粉	425 g
塩	2 g
上記組成で常法によりクッキーを調製した。	
【0029】〔実施例5：ドレッシングの調製〕	
ナタネサラダ油	65.5 g
食酢	25 g
食塩	0.6 g
グルタミン酸ソーダ	0.4 g
コショウ	0.1 g
洋ガラシ	0.1 g
クルクミン	0.1 g
タマネギ汁	2.5 g
レモン汁	3.8 g
上記組成で常法によりドレッシングを調製した。	
【0030】〔実施例6：食品添加物（クルクミン製剤）の調製〕	
クルクミン	20 g
グリセリン脂肪酸エステル	7 g
中鎖脂肪酸トリグリセリド	1.5 g
ソルビトール	45 g
アラビアガム	0.7 g
エタノール	6.5 g
水	19.3 g
上記組成で常法によりクルクミン製剤を調製した。	
【0031】〔実施例7：飲料用シロップの調製〕	
リング果汁	3 k g
果糖ブドウ糖液糖（75%）	30 k g
クエン酸	0.2 k g
DL-リング酸	0.05 k g
クルクミン製剤（実施例6）	0.2 k g
水	16.55 k g
上記組成で常法により飲料用シロップを調製した	
【0032】〔実施例8：アイスクリームの調製〕	
全脂加糖練乳	12.25 k g
無塩バター	7.5 k g
生クリーム	3 k g
脱脂粉乳	5.5 k g
砂糖	4 k g
水飴	12.5 k g
食塩	0.05 k g
安定剤	0.3 k g
乳化剤	0.35 k g
バナナエッセンス	0.15 k g

8

クルクミン製剤（実施例6）	0.1 k g
水	54.3 k g
上記組成で常法によりアイスクリームを調製した。	
【0033】〔実施例9：ゼリーキャンディーの調製〕	
寒天末	3 k g
グラニュー糖	32 k g
水飴	50 k g
水	1000 k g
オレンジエッセンス	0.15 k g
10 クエン酸	0.5 k g
クルクミン製剤（実施例6）	0.1 k g
上記組成で常法によりゼリーキャンディーを調製した。	
【0034】〔実施例10：鯛煎餅の調製〕	
鯛すり身	300 g
えびすり身	60 g
食塩	12 g
白砂糖	15 g
グルタミン酸ソーダ	10 g
デンプン	600 g
20 クルクミン製剤（実施例6）	3 g
上記組成で常法により鯛煎餅を調製した。	
【0035】〔実施例11：揚げ麵の調製〕	
準強力粉	100 k g
食塩	0.5 k g
かん水	0.5 k g
クルクミン製剤（実施例6）	0.3 k g
水	30 k g
上記組成で常法により揚げ麵を調製した。	
【0036】〔実施例12：ウインナーソーセージの調製〕	
30 豚肉	540 g
豚脂	160 g
氷水	300 g
リン酸塩	3 g
食塩	16 g
亜硝酸ナトリウム	0.05 g
L-アスコルビン酸ナトリウム	0.4 g
グルタミン酸ナトリウム	2 g
デンプン	40 g
40 クルクミン製剤（実施例6）	0.5 g
上記組成で常法によりウインナーソーセージを調製した	
【0037】	
【発明の効果】本発明によれば、優れたトリグリセリド低下作用を有する人体に対しても安全な脂質代謝改善組成物が提供される。	